Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München.
Vorstand: Professor FRIEDRICH von MÜLLER.

Die Häufigkeit der perniciösen Anaemie und der Leukämien während der letzten 17 Jahre auf Grund der Krankheitsfälle der beiden medizinischen Kliniken in München.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung

der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Elkoff
aus Bulgarien.

München 1927.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München.

Referent: Prof. Dr. W. Jansen.
Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. Fr. v. Müller.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das erste Bild der perniciösen Anaemie wurde in den Jahren 1868/71 von Biermer auf Grund von 15 Beobachtungen aufgestellt.

Biermer faßte nur die klinischen Symptome zusammen. Von einem Blutbild war nichts bekannt. Nach ihm findet sich diese Krankheit bei armen Leuten, besonders bei Frauen. Bevorzugt ist das mittlere Alter (um 30). Die Altersgrenze seiner Beobachtungen liegen zwischen 18 und 52 Jahren. Die wesentlichen Symptome sind: Allgemeine Blässe, häufig mit gelblich weißer Gesichtsfarbe, aber ohne Ikterus, allgemeine Schwäche, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Herzklopfen, in späteren Stadien Oedeme der Haut und schließlich Höhlenhydrops; eine gewisse Abmagerung aber ohne Atrophie des Fettpolster und Fieber um 38°. Der Verlauf führt schleichend, schubweise zum Tode. Bei der Sektion solcher Fälle fand man eine Verfettung der parenchymatösen Organe, aber keine Ursache (Eichhost).

Nachher wurde die Poikilocytose durch die Untersuchungen des Blutes festgestellt. (Eichhorst und Quincke). Hayem und Laache machten auf die abnorme Färbekraft und die Größe der roten Blutkörperchen aufmerksam. Hayem stellte fest, daß das Blut bei der Biermer'schen Anaemie eine geringe Neigung zur Gerinnung hat (Verminderung der Blutplättchen).

Ehrlich bemerkte mit seinen Studien über die Beschaffenheit des Blutes bei der Biermer'schen Anaemie, daß das Blut sich grundsätzlich von diesem der Blutungsanämien unterscheidet. Er wies darauf auf das Vorkommen von großen Erythrocyten — Maktocyten und Megolocyten —, die er von dem Megaloblast ableitete, hin. Da die Erythrocyten normaler Weise von dem Normoblast abstammen und bei der Biermer'schen Anaemie im Blut ziemlich viel Maktocyten, Megalocyten und Megaloblasten vorhanden sind, meinte Ehr-

lich, daß die Blutbildung bei der Anaemia perniciosa eine fehlerhafte ist, die Erythrocyten werden aus den Megaloblasten gebildet und er spricht von einem Rückschlag der Blutbildung in embryonalen Bahnen (weil gewöhnlich die großen Formen Megalocyten und Megaloblasten bei den Embryo vorkommen). Seine Theorie weiter ausbauend und das Wesen der Biermer'schen Anaemie studierend, bemerkte er, daß bei manchen Anaemien die Ursache bekannt ist. Die Anaemie ist nur ein Symptom, eine Folge dieser Ursache und das Blutbild unterscheidet sich fast nicht vom normalen. Dagegen findet man bei der Biermer'schen Anaemie keine Ursache. Die Anaemie beherrscht das ganze Krankheitsbild, darum nahm er an, es handle sich hier um eine primäre, idiopathische essentielle Anaemie, um eine primäre Myelopathie, bei welcher das Knochenmark fehlerhafte, unbrauchbare rote Blutkörperchen bildet (Rückschlag der Erythropoese).

Naegele spricht nicht wie Ehrlich von einer primären Anaemie, sondern sagt, daß jede Anaemie sekundär entstanden ist, aber er gibt zu, daß das Knochenmark bei der Biermer'schen Anaemie primär geschädigt ist, sodaß er Ehrlich in diesem Sinne von primär zu reden, Recht gibt. Neben einer myelopathischen, hauptsächlichen Wirkung der Noxe, ist noch eine haematoxische vorhanden (Naegele, Lazarus).

Die Toxine der Biermer'schen Anaemie verhalten sich wie schwere Knochenmarksgifte und erzeugen im Zentralorgan der Blutbildung gründliche Änderungen im Typus der Erythropoese. Die Regeneration roter Blutkörperchen wird in einen Typus umgeprägt, wie er weitgehende Analogien im Embryonalleben findet. Diese biologische Änderung der Erythropoese ist eine Reaktion des Organismus auf die Toxine, aber nicht auf den Blutzerfall. Blutuntergang erzeugt nie embryonalen Typus der Regeneration. Diese abnorme Gestaltung des Knochenmarkes ist nicht das Primäre, nicht die Krankheit, sondern ist eine Reaktion, eine sekundäre Erscheinung, eine Folge der giftigen Wirkung der Toxine. Die Haemolyse ist nur ein bloßes, unspezifisches Symptom. (Naegeli.)

Birch-Hirschfeld nimmt an, daß es sich um einen primär vermehrten Zerfall der Erythrocyten mit ungenügender Neubildung von Seiten des Knochenmarks handelt. Nach der Meinung Syllabas handelt es sich bei der perniciösen Anaemie um eine Haemolyse in den Blutbahnen. Als Beweis dient der auftretende Ikterus, welcher nur zeitweise zutage tritt. Er nimmt als Ursache ein unbekanntes toxisches Agens an. Die Tierversuche, die er mit Blutgiften unternahm, stellten fest, daß unter deren Einwirkung bei jugendlichen, kräftigeren Tieren und kleinen Dosen der Ikterus ausbleibt und obgleich eine Bilirubinaemie und Siderosis als Ausdruck einer Haemolyse bestand, kam es nicht zu einer Anaemie, sondern zu einer Art Plethora. Bei älteren und schwächlichen Tieren und bei Anwendung von giftigeren Dosen kam es stets zur Bildung einer schweren Anaemie mit Ikterus, Bilirubinurie oder Urobilinurie mit rotem Knochenmark und Schwellung der Milz.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß nicht eine primäre Funktionsschwäche des Blutbildungssystems die Ursache und das Wesen der Biermer'schen Anaemie ist, sondern sie ist die Folge einer blutzerstörend wirkenden Schädlichkeit, welche auch einen formativen Reiz auf das Knochenmarksgewebe ausübt, um dort zugleich ihrer Eigenart auch die im Knochenmark proliferierenden Erythroblasten in einem gewissen Grade schädigt.

Pappenheim, Türk, Morawitz, Lazarus vertreten die Ansicht, die perniciöse Anaemie sei eine haemolytische. Hunter betrachtet die Biermer'sche Anaemie als sekundär-haemolytische. Er fand in 18 Fällen, daß das Eisen in der Leber von 80 auf 300 mgr. gestiegen war und nahm an, daß der Blutzerfall sich im Pfortaderkreislauf abspielt. Die Haemolysine sollen aus der entzündeten Magen-Darm-Schleimhaut stammen. Nach Schaumann ist die perniciöse Anaemie in den meisten Fällen auf einen Erythrocytenzerfall zurückzuführen. Sie beruht auf einer relativen, aber nicht auf einer absoluten Insuffizienz der blutbildenden Organe.

Eppinger faßt die Biermer'sche Anaemie als haemolytische auf. Er beschuldigt die Haemolysine, die

in der Milz gebildet werden, als Ursache für die auftretende Haemolyse.

Die meisten Anaemien haben eine bekannte anaemisierende Ursache. Die Biermer'sche Anaemie ausgenommen, hat keine greifbare Ursache. Darum spricht Birch-Hirschfeld von einfachen Anaemien und einer kryptogenetischen Anaemie. Bei dieser Begrenzung der Anaemien ist die Biermer'sche Anaemie für sich allein abgesondert und wenn das Wort „perniciös" dazu gerechnet wird, so spricht man von einer perniciösen, kryptogenetischen Anaemie, charakteristisch durch ihr infaustes Ende und ihre unbekannte Ursache. Der Begriff der Biermer'schen Anaemie ist dadurch sehr eingeschränkt. Naegeli ist mit dieser Einschränkung des Begriffes nicht einverstanden. Ohne diese kryptogenetische Ursache zu berücksichtigen, diagnostiziert er eine Anaemia perniciosa nur wenn das Blut spezifisch anaemisch ist.

Die pernicioese Anaemie ist keine ätiologische Einheit, sondern immer ein symptomatisches Ensemble, das durch verschiedenartige Ursachen bedingt sein kann. (Schaumann, Friedrich Müller, Quincke, Immermann und Lichthain). Für das Bild der perniciösen Anaemie ist die kryptogenetische Ursache nicht unbedingt notwendig. Deshalb kann man mit Recht die Bothriocephalusanaemie und die perniciöse Anaemien nach Gravidität und Lues zu der Biermer'schen Anaemie rechnen.

Für die Diagnose der Biermer'schen Anaemie ist notwendig:

1. Spezifisch anaemisches Blutbild (ca. 98%).
2. Die klinischen Symptome.
3. Die kryptogenetische Ursache (nicht immer).

Das spezifisch anaemische Blut ist bei den spezifisch haemolytischen Anaemien nicht immer gleich. Bei jeder gibt es Besonderheiten, die für die einzelnen Anaemien wohl charakteristisch sind.

Es besteht eine Verminderung der Gesamtblutmenge. Das Blut erscheint wässerig. Die osmotische Konzentration ist normal oder abnorm gering. Das spezifische

Gewicht ist herabgesetzt. Die roten Blutkörperchen und das Haemoglobin sind stark vermindert. Man trifft Fälle, in denen die Erythrocyten unter 370000 und das Haemoglobin auf 10% herabgesetzt sind. Die Verminderung des Haemoglobins geht nicht parallel der Verminderung der Zahl der Erythrocyten. Die Verminderung des Haemoglobins bleibt in den meisten Fällen hinter derjenigen der Erythrocyten zurück. Es resultiert daraus ein positives Laache'sches Zeichen — Erhöhung des Färbeindex über 1; das ist ein Ausdruck der embryonalen Blutbildung, der Bildung von abnorm großen und abnorm haemoglobinreichen Erythrocyten — Makrocyten, Megalocyten und Megaloblasten.

Für das spezifische Blutbild ist noch das Vorkommen von Megalocyten, Makrocyten und Megaloblasten charakteristisch. Ehrlich und Naegele halten an dem Vorkommen der Megaloblasten fest. Pappenheim sagt, die Megaloblasten sind nicht zum Blutbild der perniciösen Anaemie notwendig, sie können im Knochenmark vorhanden sein, im Blut fehlen und bei der aplastischen Form der perniciösen Anaemie überhaupt nicht gebildet werden.

Die Beobachtungen von Naegeli, daß gewöhnlich vor dem Tode die polychromatischen Zellen und basophil punktierten Erythrocyten abnehmen und in den Stadien der Remissionen das Blut überschwemmen, geben ihm Anlaß anzunehmen, daß es sich hier um eine Regeneration handelt.

Zu dem Blutbild gehören ausnahmslos Maktocytose, Anisocytose, die in den Remissionen abnimmt und Poikilocytose.

In den meisten Fällen sind die weißen Blutkörperchen vermindert und es besteht gleichzeitig eine Vermehrung der Lymphocyten und resultiert zu einer leukopenischen Lymphocytose. Man trifft Zahlen zwischen 2—4000. Hauptsächlich sind die Granulacyten stark vermindert. Das beruht auf der krankhaften Veränderung des myeloiden Systems, was ganz begreiflich ist. Die Lymphocyten sind sekundär vermehrt. Diese Leukopenie ist nicht eine unbedingt notwendige Erscheinung. Sie

kann in Frühstadien und auf der Höhe der Remissionen fehlen, aber selbst dann besteht eine prozentuale Lymphocytose. In schweren Krankheitsformen finden sich fast regelmäßig unreife Granulocyten, von allen neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Die eosinophilen Zellen sind immer stark vermindert. (Naegeli). Nach Türk können sie sogar relativ zahlreich vertreten sein.

Für die Erkennung der Biermer'schen Anaemie sind auch die klinischen Symptome notwendig. Diese sind schon von Biermer angegeben. Das Erste, was an einem Kranken auffällt, ist die Blässe der Schleimhäute, die fahlgelbe Farbe der Haut, die trocken und schlaff ist und leicht abschilfert. Das Unterhautzellgewebe ist leidlich erhalten. In den Frühstadien der Mehrzahl der Fälle ist eine leichte Steigerung der Temperatur bis 37,5° vorhanden. Bei fortgeschrittenen Stadien ist sie ausnahmslos über 38°, sogar über 39. Anfangs klagen die Patienten über Herzklopfen, Atemnot und Schwindelgefühl infolge der Anaemie. Später zeigt sich eine merkliche Dilatation des Herzens mit systolischem Geräusch an der Spitze. Selten fehlen geringe Oedeme der Knöchel. In den Frühstadien findet sich keine haemorrhagische Diathese, erst mit dem Fortschreiten der Krankheit stellen sich kleine flohstichartige Petechien und Blutungen in der Mundschleimhaut ein. Eine Neigung zu spontanen Haut- und Schleimhautblutungen spricht klinisch gegen die Diagnose einer typischen perniciösen Anaemie. Dagegen sind in Spätstadien Netzhautblutungen ein charakteristisches Symptom. (Türk).

Die Störungen des Verdauungstraktes sind sehr mannigfaltig. Von den Blutungen des Zahnfleisches und der Mundschleimhäute ist schon gesprochen. Ein Symptom, welches noch von Hunter beschrieben worden ist, ist die lokalisierte „Glossitis", besser gesagt Papillitis der Zungenspitze, der Zungenränder und des Gaumens. Die Folgen dieses Symptomes sind brennende Schmerzen. Sehr charakteristisch für die perniciöse Anaemie ist die Appetitlosigkeit und die Abneigung gegen Fleisch. Diese Symptome sind die Folgen des Fehlens der freien Salzsäure und des Pepsins im Magensaft — es besteht eine

Achyllia gastrica. Diese ist ein Symptom, welches für die Lehre der Biermer'schen Anaemie von ganz besonderer Bedeutung ist. Nach der Annahme von Naegeli besteht eine Achyllia gastrica auch bei Bothriocephalusanaemie, was aber Türk verneint. Die Motilität des Magens ist erhalten, sogar erhöht. Auch tritt Erbrechen ein. Das Erbrochene enthält ab und zu Blut. Neben diesen Erscheinungen bestehen meist Durchfälle, abwechselnd mit Obstipation. Die Leber ist regelmäßig in geringem Grade vergrößert und fühlt sich derb an. Dagegen ist die Milz immer vergrößert. Der untere Pol ist meistens ein bis zwei Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten. Er erreicht nie die Nabelhöhe.

Als wichtiger Bestandteil des Urins ist das Urobilin und das Urobilinogen (sehr oft, aber nicht immer). Es wird sehr viel Eisen mit dem Urin ausgeschieden. (Damaskin, Jolles, Winkler, Hueck). Quecken-stedt erklärt den Befund des Harneisens als nicht maßgebend und den Eisenstoffwechsel als nicht verwertbar für die Diagnose der Anaemia perniciosa.

Die Störungen seitens des Nervensystems sind sehr zahlreich. Neben rein psychischen Erscheinungen trifft man auch zerebrale und spinale. Von der Apathie und Unlust zu jeder noch so geringfügigen Bewegung bis zu den stärksten Erregungszuständen kommen alle Übergänge vor. Die spinalen Erscheinungen sind eine Seltenheit. Übrigens besteht kein Parallelismus zwischen Schwere und Fortschreiten der spinalen Erscheinungen und Schwere der Anaemie. Man trifft Pupillenstarre, Sensibilitätsstörungen, Paraesthesien, reißende Schmerzen, fehlende Patellar- und Achillessehnenreflexe, Babinski, Blasen-Mastdarmstörungen und Ataxie. Das Merkwürdigste ist, daß kein Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und anatomischen Befunden besteht. (Noorden).

Bei Perniciosakranken ist der Stoffwechsel gestört. Es kommt zu einem gesteigerten Eiweißzerfall und ein Defizit in der Stickstoffbilanz. Rosenquist faßt den Eiweißzerfall als reine Toxinwirkung auf. Der Grad der Anaemie und das Fieber haben keinen Einfluß auf den Eiweißzerfall.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht:

I. Anaemien mit spezifisch anaemisch-hyperchromem Blutbild:

a) Bothriocephalus-Anaemie. Diese Anaemie stimmt in jeder Beziehung mit der Biermer'schen Anaemie überein, nur mit der Ausnahme, daß ihre Ursache bekannt ist und daß nach der Beseitigung der Letzteren die Anaemie zur Heilung gebracht werden kann. Hinsichtlich einer Achyllia gastrica bei der Bothriocephalus-Anaemie gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Die Bothriocephalus-Anaemie kann man als einen Zweig der Biermer'schen Anaemie betrachten.

b) Haemolytischer Ikterus. Die Differentialdiagnose in der Mehrzahl der Fälle zwischen der Anaemia perniciosa und dem haemolytischen Ikterus macht keine besonderen Schwierigkeiten. Für den haemolytischen Ikterus sprechen das ausgesprochen familiäre Auftreten, der große Milztumor, verbunden mit herabgesetzter Erythrocytenresistenz, keine Verminderung der Blutplättchen und das jugendliche Alter. In manchen Fällen ist eine Differentialdiagnose zwischen beiden Krankheiten unmöglich.

c) Die akute lymphatische Aleukämie. Es sind Fälle möglich, in welchen das rote Blutbild vollkommen perniciosaartig ist. Der Milztumor, die haemorrhagische Diathese und das Fieber passen auch zu dem Bild der perniciösen Anaemie. Dagegen sprechen: Keine Verminderung der Plättchen, die Lymphocytose ohne bestehende Leukopenie und keine Übersegmentierung der Kerne der Neutrophilen. Der weitere Verlauf ist ausschlaggebend.

e) Gewisse Formen von Anaemia splenica infantum. Gegen Anaemia perniciosa sprechen das abweichende leukocytäre Blutbild mit zahlreichen Neutrophilen und eosinophilen Myelocyten und das kindliche Alter.

d) Sekundäre Knochencarcinose. Die Mehrzahl dieser Erkrankungen geht mit einfacher hypochromer Leuko- und Myelocytose einher. Die Blutplättchen sind nicht vermindert. Sehr selten kommen Fälle mit extremer Verminderung der Erythrocyten, erhöhtem Färbeindex und mit einer mikro-makrocytärer Anisocytose vor. Diese Fälle sind sehr schwer zu erkennen. Für die Knochencarcinose sprechen: Eine Schmerzhaftigkeit und Brüchigkeit der Knochen, fehlende Urobilinogenurie, meist fehlender Milztumor, abweichende Blässe, Fehlen der Retinalblutungen und vor allem der Nachweis eines von Mamma oder Prostata ausgehenden Primärtumors.

II. Anaemien mit ähnlichem klinischen Verlauf.

a) Das okkulte Magen-Darm-Carcinom. Bei ihm, wie auch bei der perniciösen Anaemie besteht eine Achyllia gastrica, hochgradige anaemische Kachexie und eine kryptogenetische Ursache. Für die Biermer'sche Anaemie sprechen der kleine Milztumor, Retinalblutungen und Urobilinogenurie.

Die Anamnese ist weder kurzfristig, noch datiert sie seit vielen Jahren. Vergleicht man die einzelnen Krankengeschichten, so ist man überrascht, wie sie sich alle gleich sind. Immer schleichend aus voller Gesundheit, stellt sich eine Schwäche, Abgeschlagenheit, Herzklopfen, Schlafbedürfnis, Appetitlosigkeit, Magen-Darmstörungen, Blässe der Schleimhäute und fahlgelbe Farbe der Haut ein. Für diese Beschwerden können die Kranken keine Ursache finden. Was die eigene Anamnese anbetrifft, bietet sie uns keine Besonderheiten, dafür ist die Familienanamnese interessant. In ziemlich vielen Fällen findet man Tuberkulose, Blutkrankheiten u. a. die für eine Minderwertigkeit der Familie sprechen. Zur Demonstration hiefür seien kurz die hereditären Daten der Krankheitsfälle von perniciöser Anaemie in der II. medizinischen Klinik in der Zeit von 1921—1925 aufgeführt.

TABELLE I.

Patient	Vater	Mutter	Sonstige Familienmitglieder
1 Sch. Therese	† an Leberleiden	† an Wassersucht	—
2 Sch. Rosina	† an Lungentub.	Lg. Zeitmagenleid. † an Blutkrankkeit	Ein Bruder † an Knochentub.
3 R. Maria	† an Lungentub.	Gesund	Ein Bruder ist Lungenleidend
4 R. Josef	Gesund	Seit ein. halben Jahr „so blaß wie eine Tote“	Eine Schwester m. 26 J. † an „Blutzersetzung“
5 N. Mathias	† an Altersschwäche	† an unbekannter Krankheit	Eine Schwester † an unbek. Krankheit
6 H. Zacharias	† an Altersschw.	† an Lungentub.	—
7 G. Ignaz	Lebt	† bei der Geburt	—
8 C. Friedrich	† an Altersschwäche	† an Altersschwäche	Eine Schwester † an Perniciöse Anaemie
9 D. Amalie	Lebt	† an Blinddarmentzündung	Eine Schwester † an unbek. Krankheit
10 Ert. Magdal.	† an Altersschwäche	† an Altersschwäche	1 Sohn † an Schlaganfall 4 Kinder † an Rachitis
11 M. Charlotte	Lebt	† an Lungen- u. Kehlkopftub.	1 Bruder † an Basedow
12 S. Friedrich	Gesund	Gesund	—
13 S. August	Gesund	Gesund	—
14 W. Ignaz	Gesund	Gesund	1 Bruder leidet an Anfäll. 1 Schwester an Tub.

Man sieht aus der Tabelle I, daß von den 14 Fällen nur in 4 die Familie keine klinisch irgend eine belastend wirkende Krankheit aufweist. Dieser Befund, daß in der Familie der meisten Perniciosakranken Störungen vorhanden sind, die für eine Minderwertigkeit und für eine Degeneration sprechen, legt den Gedanken nahe, die perniciöse Anaemie als einen kleinen Zweig an dem großen Baume der Degeneration zu betrachten.

Die in folgendem statistisch verarbeiteten Krankheitsfälle von perniciöser Anaemie boten hinsichtlich ihrer haematologischen Befunde und der klinischen Symptomatologie die verschiedensten Varianten der im Vorhergehenden geschilderten diagnostischen Merkmale und geben deshalb zur Aufzählung der Einzelheiten keine Veranlassung.

Wende ich mich dagegen meiner eigentlichen Aufgabe, dem Studium der Häufigkeit dieser Krankheiten zu, so habe ich die Zahl der Fälle von perniciöser Anaemie für die einzelnen Jahre in Tabelle II zusammengestellt.

TABELLE II.

Jahrgang	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918
Krankheitsfälle	5	4	2	6	5	3	5	7	4

Jahrgang	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1910—1926
Krankheitsfälle	4	7	4	5	7	10	10	16	104

Betrachten wir die Tabelle II, so sehen wir, daß die perniciöse Anaemie keine sehr häufige, aber auch keine seltene Krankheit ist. Im Durchschnitt kommen vom Jahre 1910 bis 1926 sechs Fälle auf 1 Jahr vor. Rezidivfälle sind in der Tabelle als ein Fall gerechnet, Im Verlauf von 5 ½ Jahren beobachtete Naegeli in Tübingen 38 Fälle — das sind pro Jahr 7 Fälle.

Um die Prozentzahl der perniciösen Anaemie zu den übrigen Krankheiten zu erhalten, müssen alle Aufnahmen einer Klinik mit der Diagnose perniciöse Anaemie mitgezählt werden. Das ist notwendig, da in den Krankenhäuserregistern kein Unterschied zwischen Erstaufnahme und Wiederaufnahme gemacht wird.

TABELLE III.

Jahrgang	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918
Perniciöse Anaemie	5	4	2	6	6	3	5	7	4
Gesamtaufnahmezahl	8031	7939	7572	6747	7050	5698	6089	6243	8034
Prozentzahl	0,68‰	0,5‰	0,3‰	0,95‰	0,95‰	0,53‰	0,86‰	1,1‰	0,5‰

Jahrgang	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1910—1924
Perniciöse Anaemie	4	8	7	6	9	12	—	—	88
Gesamtaufnahmezahl	7152	6168	5473	4958	3487	4034	—	—	94675
Prozentzahl	0,6‰	1,38‰	1,27‰	1,2‰	2,57‰	2,8‰	—	—	ungef. 1‰

Aus der Tabelle II geht hervor, daß jährlich von 1910/22 die Krankheitsfälle nicht über 7 ansteigen. Gewöhnlich bewegt sich die Zahl um 4—5 herum. Erst im Jahre 1924 steigt die Zahl auf 10 an, bleibt im Jahre 1925 auf derselben Höhe, um im Jahre 1926 16 zu erreichen, also eine merkliche weiterschreitende Zunahme der Erkrankungen an perniciöser Anaemie in den letzten 3 Jahren. Die Prozentzahl verhält sich ganz anders. Aus der Tabelle III ist die Steigerung derselben im Jahre 1913 auf 0,95 ‰ ersichtlich, bleibt im Jahre 1914 auf derselben Höhe, sinkt dann im Jahre 1915 auf 0,53 ‰, um darauf langsam wieder in die Höhe bis 1,1 ‰ im Jahre 1917 zu steigen. Im Jahre 1918 fällt die Prozentzahl auf 0,5 ‰, um von da ab wieder schubweise bis 2,8 ‰ im Jahre 1924 anzusteigen. Leider kann ich die Prozentzahlen für die letzten 2 Jahre nicht angeben, da mir für diese Jahre die Gesamtaufnahme-Zahl der beiden Kliniken fehlt. Stützen wir uns auf die Tabelle II, so ist die Prozentzahl aller Wahrscheinlichkeit nach noch höher gestiegen. Die Kurve dieser Prozentzahlen betrachtend, beobachtet man ein leichtes Sinken während der ersten Kriegsjahre. Auf diese Weise kann man sich das erklären:

Da alle Männer einrücken mußten, kamen sie für die städtischen Krankenhäuser nicht in Betracht. Die Hauptursache war, daß in den Jahren 1914/1918 in den beiden medizinischen Kliniken zu München viel Kriegsverwundete aufgenommen wurden und selbstverständlich in der Gesamtaufnahmezahl mit berechnet sind.

Für die Zeit 1910—1924 ist die gesamte Prozentzahl für München 1 ‰. Lazarus hat für Berlin die Prozentzahl 2 ‰ gefunden. Daß meine Prozentzahl (1 ‰) niedriger als die von Lazarus ist, beruht auf der niedrigen Prozentzahl in der Vorkriegs- und Kriegszeit.

Allgemein bekannt ist, daß die Biermer'sche Anaemie in der Vorkriegszeit sehr selten in München beobachtet worden ist. Das ist darauf zurückzuführen, daß die perniciöse Anaemie nicht so allgemein bekannt war, daß man nicht gewöhnt war, das Blut zu untersuchen und

sie oft verkannt wurde. In den letzten 4 Jahren merkt man aus der Tabelle II eine Zunahme der Fälle. Aus der Tabelle III ist die Steigerung der Prozentzahl ersichtlich oder anders ausgedrückt, besteht in den letzten 4 Jahren eine Zunahme der Krankheit. Worauf beruht das? Ist diese Zunahme eine Folge des häufigeren Vorkommens dieser unbekannten Noxe? Hat die Noxe in den letzten Jahren eine Verbreitung gefunden und wenn es der Fall ist, worauf beruht diese Verbreitung? Ist die Virulenz der Noxe gestiegen oder findet sie einen günstigen Boden? Das sind Fragen, die sich nicht mit Bestimmtheit beantworten lassen. Da die Aetiologie der perniciösen Anaemie noch nicht bekannt ist, lassen sich nur Vermutungen aussprechen,

Sehr fraglich scheint mir, daß die Virulenz dieser Noxe gestiegen ist, da die perniciöse Anaemie — soviel die Aetiologie bekannt ist — keine Infektionskrankheit darstellt; deßhalb kann von einer Steigerung der Virulenz der Noxe keine Rede sein. Sollte es sich wirklich um eine Steigerung handeln, so wäre das Auftreten endemie- oder epidemieartig. Das ist nicht der Fall. Keine Gegend wird bevorzugt. Die Steigerung nimmt von Jahr zu Jahr zu.

Findet diese Noxe, d. h. das auslösende Mittel einen günstigen Boden? Oder anders gesagt, hat das konstitutionelle Moment in den letzten Jahren zugenommen? Schaumann sucht dieses Moment in der Minderwertigkeit und in der Degeneration der Familie. Hat diese Minderwertigkeit und diese Degeneration zugenommen? Die Antwort dieser Frage kann man nur vermuten. Die Verbreitung der Syphilis, der Tuberkulose, des Alkoholismus und des Nikotinismus spielen eine gewisse Rolle für das Zustandekommen einer Minderwertigkeit und einer Degeneration der Familie. Es ist bekannt, daß die Syphilis und die Tuberkulose sehr verbreitete Krankheiten sind und daß sie einen günstigen Boden für diese unbekannte Noxe vorbereiten — anders gesagt, sie provozieren das konstitutionelle Moment. Aber die Tuberkulose nimmt in den letzten Jahren ab, die Syphilis nimmt auch ab.

Ob der Krieg mit seiner unzweckmäßigen und mangelhaften Ernährung und psychischen Traumen eine Rolle für die Steigerung der Häufigkeit der perniciösen Anaemie spielt, sieht man aus Tabelle III. Diese auffällige Steigerung bezieht sich nicht auf die Kriegszeit oder auf die Zeit unmittelbar nach dem Kriege, sondern auf eine Frist von ungefähr 5 Jahren nach Beendigung des Krieges. Dieser Umstand spricht gegen die Annahme, daß der Krieg für die Steigerung verantwortlich zu machen ist.

Die Steigerung resultiert aus der besseren Erkennung der Biermer'schen Anaemie in den letzten Jahren Die perniciöse Anaemie wurde zunächst in der Schweiz und in anderen Universitätsstädten infolge der besseren Erkennung der Krankheit häufiger beobachtet. Seit den letzten Jahren werden fast bei jedem Kranken Blutbilder angefertigt, durch welche — manchesmal per Zufall — diese Krankheit erkannt wird. Die bessere Erkennung der Biermer'schen Anaemie ist nach meiner Meinung der erste und wichtigste Faktor für diese Feststellung der Steigerung. Nach dem Bericht von H. Müller wurden seit der Erkennung der Biermer'schen Anaemie im Jahre 1868 im Laufe von 9 Jahren in der Züricher Klinik 44 Fälle beobachtet; davon 27 in den ersten 6 Jahren und 17 in den letzten 3 Jahren; also auch eine Zunahme der Krankheit im Laufe der Zeit. Diese Zunahme kann nur durch die bessere Erkennung der Anaemie erklärt werden.

Die Verschlechterung der Lebensbedingungen der arbeitenden Volksschicht hat H. Müller als Ursache der Zunahme dieser Krankheit angeschuldigt. Diese Ansicht dürfte nach dem oben Gesagten nicht zutreffend sein.

Das weibliche Geschlecht ist bevorzugt. Worauf das beruht, ist unbekannt. Von den 274 Fällen von Lazarus-Berlin betreffen 102 Männer, 172 Frauen. H. Müller fand 44 Fälle: 35 weibliche, 9 männliche. Türk berichtet von 55 Fällen, davon waren 36 Frauen, 15 Männer.

Von den 104 Fällen der beiden medizinischen Kliniken zu München treffen 55 auf Frauen, 49 auf Männer. Wie sie sich auf die einzelnen Jahre verteilen, zeigt die folgende Tabelle.

TABELLE IV.

Jahrgang	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918
Frauen	5	2	2	3	3	3	3	4	2
Männer	—	2	—	3	2	—	2	3	2

Jhrg.	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1910-1926
Fr.	2	3	2	2	2	5	6	7	55
M.	2	4	2	3	5	5	4	9	49

Die perniciöse Anaemie befällt hauptsächlich das reifere Alter, vom 30. Lebensjahre an. Es wurde die Beobachtung gemacht, daß auch das kindliche Alter befallen wird. So hat Naegele perniciöse Anaemie bei einem acht- und bei einem elfjährigen Mädchen gesehen. Kusonoki berichtet von einem sechsjährigen Knaben. Nach den Mitteilungen von Koch kam die perniciöse Anaemie sogar schon bei einem acht Monate alten Kinde vor. Stark berichtet von einem sechs Monate alten Kind mit dieser Krankheit. Alle diese Fälle von perniciöser Anaemie müssen nach Türk einer gründlichen Kritik unterworfen werden.

In der Literatur wird als höchstes Alter ein Mann mit 74 Jahren erwähnt. Ende 1926 wurde in der I. medizinischen Klinik zu München ein 78 jähriger Mann mit perniciöser Anaemie aufgenommen. Die Anaemie hatte angeblich ihre Ursache in einer vor 2 Jahren erlittenen Wurstvergiftung.

Der jüngste Kranke meiner Fälle ist ein 17 jähriges Mädchen.

TABELLE V.

Alter	1—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—80
Frauen	—	2	4	9	6	19	11	3 *)
Männer	—	—	4	10	10	18	6	1
Gesamtzahl	—	2	8	19	16	37	17	4 *)

*) Das Alter einer Patientin ist unbekannt.

Vor der Pubertätszeit ist die perniciöse Anaemie in den beiden medizinischen Kliniken zu München während dieser 17 Jahre noch nicht beobachtet worden. Ihr Auftreten beginnt erst nach der Pubertät, steigt allmählich und erreicht seine höchste Zahl (37) in dem sechsten Dezennium. Merkwürdiger Weise findet man diese Krankheit im achten Dezennium doppelt so häufig wie im zweiten Dezennium. Gleichzeitig sieht man aus der Tabelle V, daß die Frauen öfter als die Männer in den späteren Lebensaltern erkranken. Mehr als die Hälfte (30) der erkrankten Frauen fällt in das sechste und siebente Dezennium. In der Menopause, also zwischen 40. und 50. Lebensjahre erfährt der Stoffwechsel und die ganze innere Sekretion eine Änderung. Diese Umstellung des Organismus kann unter Umständen auslösend auf das konstitutionelle Moment für das Zustandekommen der perniciösen Anaemie wirken. Nach der Annahme von Neumann und Hermann führt der Ausfall der Funktion des Follikelapparates zu einer Cholesterinesteraemie. Sie sehen in dieser das konstitutionelle Moment.

Außer der perniciösen Anaemie habe ich auch die Häufigkeit der Leukämien während der letzten 17 Jahre an der Hand der Krankheitsgeschichten der beiden medizinischen Kliniken zu München studiert.

Bevor ich auf das eigentliche Thema eingehe, werde ich ganz kurz das Wesen, die Blut- und klinischen Befunde und den Verlauf der Leukämien wiedergeben.

Im Jahre 1845 stellte Virchow die neue Krankheit auf, die er als „Weißblütigkeit" bezeichnete. Als Hauptsymptom dieser Krankheit war die enorme Vermehrung der weißen Blutkörperchen zu bezeichnen, die er als gleichwertig mit den Eiterkörperchen betrachtete. Er führte diese Vermehrung auf eine primäre Erkrankung der Milz und der Lymphdrüsen zurück und sprach deshalb im Jahre 1853 von zwei Arten der Leukämien: eine lineale, bei der die großen Leukocytenformen im Blut vermehrt sind und ein großer Milztumor vorhanden war, 2.) eine lymphatische Leukämie mit freien Kernen — die heutigen kleinen Lymphocyten — und mit

Schwellung der Lymphdrüsen. Von den pathologischen Zellgebilden im Blut war nichts bekannt. Kottmann und Biesiadecki betrachteten die Leukämie als eine Erkrankung des Blutes.

Auf Grund seiner Beobachtung stellte Neumann fest, daß das Knochenmark bei den Leukämien mit affiziert sein kann und neben beiden Formen Virchow's noch eine neue aufstellte: die myelogene Form der Leukämie.

Ehrlich war der erste, der uns zeigte, daß nicht die bloße quantitative Blutveränderung das wesentliche ist, sondern die qualitative. Nach ihm erfolgte die Diagnose der Leukämie auf Grund des Blutbefundes. Er unterschied nur zwei Formen von Leukämien: eine lymphatische Leukämie und eine myelogene.

Bald darauf hat man die Leukämie nach der Gewebswucherung zu unterscheiden angefangen (Ehrlich, Pincus, Lazarus, Marchand, Naegeli, Türk, Sternberg, Pappenheim, Hirschfeld, v. Domarus und Herz), also eine lymphatische Form und eine myelogene Form.

Diese zwei Formen sind für sich ganz abgesonderte Affektionen. Die eine Form geht nicht in die andere über (Ehrlich's Dualismus).

Es war das Verdienst Naegeli's, daß er die Myeloblasten, ungranulierte, lymphocytenähnliche Zellen des myeloiden Gewebes und die Myeloblasten-Leukämie als Unterart der myeloiden Leukämie aufstellte.

Man kann sagen, das Wesen der Leukämie ist die Wucherung entweder des lymphatischen oder des myeloiden Gewebes und dadurch kommt es zu einer Vermehrung der Lymphocyten oder der Leukocyten im Blut. Es besteht ein ausgesprochener Gegensatz; wenn myeloides Gewebe in Wucherung übergeht, so wird das lymphatische erdrückt. Es sind aber nur einige Fälle bekannt, in welchen neben einer Wucherung des lymphatischen Gewebes noch eine des myeloischen bestand. „Gemischtzellige Leukämie". (Herz und Herxheimer).

Myeloische Leukämie.

Für die Diagnose einer myeloischen Leukämie ist unbedingt das Blutbild notwendig, nicht das quantitative, sondern die qualitative Veränderung der neutrophilen Leukocyten. In allen typischen Fällen sind die letzteren stark vermehrt. So sah Cabot als höchste Zahl 1,072000. In einem Falle von mir beträgt die Zahl 25 Minuten vor dem Tode 1,200000. Die Hauptmasse dieser Leukocyten bilden die polymorphkernigen Neutrophilen. Sie sind ungefähr mit 50—60 % vertreten. Selbstverständlich trifft man größere und ganz niedere Zahlen — besonders bei den akuten Formen und in den Stadien der Verschlimmerung. So habe ich in einem Falle einen Blutstatus von 198000 Leukocyten, davon 98% Myeloblasten, 1% Myelocyten und nur 1% Polymorphkernige gefunden. Das Vorhandensein von Myelocyten ist sehr charakteristisch für eine myeloische Leukämie. Ihre Zahl ist ganz verschieden (von 1—20% und darüber). Béclère sah einen Fall mit 340000 Leukocyten ohne Myelocyten. Die eosinophilen Zellen pflegen absolut und relativ vermehrt zu sein. In meinen Fällen ist als höchste Zahl 10% zu bezeichnen. Es kommen auch eosinophile Myelocyten vor. Die Mastzellen sind in den meisten Fällen auch vermerkt (12%). Auch trifft man Mastmyelocyten Die Mastzellen zeichnen sich durch ihre Widerstandskraft gegen eine Behandlung aus. Alle anderen Neutrophilen erreichen bei der Behandlung ihre normalen Zahlen, nur die Mastzellen bleiben vermehrt (Naegeli).

Die Lymphocyten sind immer stark vermindert. Man trifft Fälle, in welchen sie auf 2,5% reduziert sind.

Die Blutfarbe ist normalrot. Das Blut ist infolge der Vermehrung der weißen Blutzellen klebrig. Das Fibrin ist nicht vermehrt. Die roten Blutzellen sind leicht vermindert. Darunter findet man auch kernhaltige. Es besteht eine leichte Anisocytose und Poikilocytose. Meist sind die Blutplättchen vermehrt.

Den Anfang der myeloischen Leukämie (chronische Form) kann man nicht feststellen. Zuerst klagen die Kranken über allgemeine Beschwerden: Druck und

Völlegefühl in der Milzgegend, Stechen in der linken Bauchseite, Mattigkeit, Störungen seitens der Verdauung, Kopfschmerzen, Hustenreiz und Nachtschweiße. Objektiv ist ein Milztumor zu finden. Fast immer ergibt die Blutuntersuchung den Charakter der Leukämie. In den fortgeschrittenen Fällen (Stadien) nehmen die Beschwerden zu. Es treten Appetitlosigkeit, Erbrechen, Abmagerung, unregelmäßiges Fieber, Dyspnoe, Durchfälle, Nasenblutungen, Haemorrhagien, Störungen seitens des Nervensystems, Ascites und Priapismus hinzu. Objektiv findet man einen großen Milztumor, der bis in die rechte Fossa iliaca reichen kann, eine Blässe der Haut und Petechien. Ab und zu findet man myeloische Infiltrate in der Haut, (Naegeli, Paltauf, Hildebrand und Hindenburg), Infiltrate der Bronchien und der Lunge. Der Urin enthält Albumen und Cylinder. Der Stoffwechsel ist normal. Die Leukämiker scheiden große Mengen Harnsäure aus (Brugsch). Das Blut ist in diesen Stadien voll entwickelt. Die Lymphocyten sind stark vermindert, die Myelocyten und die Myeloblasten vermehrt.

Bei den akuten Formen und vor dem Tode bei der chronischen Form ist der Verlauf stürmisch (Benommenheit, unstillbare Haemorrhagien und Fieber um 40°.) Das Blutbild zeichnet sich durch das Überwiegen der Myeloblasten aus.

Differentialdiagnostisch kommt in Betracht:

1. Hohe Leukocytosen bei Infektion weisen manchmal einige Prozent Myelocyten auf. Das klinische Bild spricht gegen die Leukämie.

2. Lymphogranulom. Der Blutbefund ist nicht für die Leukämie zu verwerten, trotzdem es Myelocyten und eosinophile Zellen enthält.

3. Anaemia pseudoleucaemica infantum. Das klinische und das Blutbild sind dem der Leukämie sehr ähnlich. Nur ihr Vorkommen im frühesten Kindesalter und die mäßige Zahl der Leukocyten ist für die Differentialdiagnose zu verwerten.

4. Schwere Anaemie, kombiniert mit Infektion. Das Fehlen von eosinophilen- und Mastzellen spricht gegen die Leukämie.

Lymphatische Leukämie.

Die Vermehrung der weißen Blutkörperchen bei der lymphatischen Leukämie betrifft ausschließlich die Lymphocyten. Die letzteren zeigen verschiedene Größen und unter ihnen findet man ziemlich viel unreife Formen und pathologische Gebilde. (Riederformen). Die Zellen der myeloischen Reihe sind auf das Minimum reduziert. Fast immer fehlen die Myelocyten. Die roten Blutkörperchen und das Haemoglobin sind stark vermindert. Es besteht häufig erhöhter Färbeindex, Anisocytose und Poikilocytose.

Wie gesagt, die lymphatische Leukämie ist eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Deshalb findet man hier statt Milztumor ausgesprochene Vergrößerung der Lymphdrüsen und Gaumenmandeln. Charakteristisch sind die Infiltrate der Haut, der Sinnesorgane (Axenfeld, Goldzieher), des Rachens, des Zahnfleisches und des Gesichtes. Es besteht eine Schwellung der drüsigen Organe (das Bild der Miculiecz'schen Krankheit). Die Leber und die Milz sind ein wenig vergrößert. Askanazy hat zweimal den Bence-Jone'schen Eiweißkörper im Urin nachgewiesen. Sonst sind die anderen Erscheinungen die gleichen wie bei der myeloischen Leukämie Als Folge der Prurigo lymphatica und der Erythrodermie besteht oft heftiger Juckreiz.

Differentialdiagnose.

1.) Das maligne Granulom mit seinen Drüsenschwellungen gleicht sehr den Drüsentumoren bei der lymphatischen Leukämie. Dagegen spricht das Fehlen einer enormen Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl.

2.) Die lymphatischen Reaktionen. Beim Ablauf aller Infektionskrankheiten entsteht oft eine Leukocytose mit abnormen Zellen (Typhus Malaria, Pocken und Keuchhusten). Da oft Milz- und Drüsenschwellungen und Fieber bestehen können, entscheidet gegen die lymphatische Leukämie nur der weitere Verlauf.

3.) Lymphosarkomatose. Das Krankheitsbild der letzteren ist nicht scharf von diesem der Leukämie abgegrenzt. Zeigt die Zusammensetzung

des Blutes eine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten, so tut man gut daran, eine Leukämie zu diagnostizieren.

Der Verlauf der Leukämien zeigt erhebliche, individuelle Verschiedenheiten. Allgemein genommen, schreiten die unbehandelten Fälle langsam und führen ausnahmslos zum Tode. Vergleicht man den Verlauf der lymphatischen und dem myeloischer Form, so sieht man, daß dieser der myeloischen Form maligner ist, d.h. die Beschwerden, die sich eingestellt haben, nehmen dauernd zu und führen in kurzer Zeit zum Exitus. Dagegen kommen bei der lymphatischen Leukämie öfter Zustände vor, in welchen die Krankheit keine Fortschritte macht und das Befinden gut bleibt (Beobachtungen von Klein und Naegeli). Für die prognostische Beurteilung eines Falles sind viele Momente zu berücksichtigen. So z. B die Zahl der Leukocyten, speziell der Myelocyten und der Myeloblasten, die Erythrocyten, das Haemoglobin, das allgemeine Befinden und das Fieber. Bei der myeloischen Form kommen auch die Lymphdrüsen in Betracht. Sie treten erst nach längerer Dauer in Erscheinung und sind kein gutes Zeichen. Bei der lymphatischen Leukämie gibt die Größe des Milztumors und der Lymphome einen guten Anhaltspunkt für die Beurteilung des Falles. Je schneller der Milztumor und die Lymphome wachsen, desto maligner ist der Verlauf. Verschlimmert wird der Verlauf durch die interkurrenten Krankheiten. Trotzdem die Leukocyten die erste Zeit abnehmen und die Milz- und Drüsenschwellungen zurückgehen.

Ganz anders gestaltet sich der Verlauf unter dem Einfluße der Behandlung. Durch diese wird die Krankheit nicht geheilt, sondern das infauste Ende für eine gewisse Zeit verzögert. Als beste Therapie hat sich Röntgenbestrahlung erwiesen. Erst dann kommen Arsen und Benzol. Der Erfolg jeder Therapie hängt von einigen Momenten ab: Von dem Alter des Kranken, von der Zeitdauer, die von dem Beginn der Krankheit bis zur Anwendung der Therapie vergeht. Je jünger der Kranke ist und je früher die Behandlung einsetzt,

desto günstiger ist der Verlauf (Grawitz). Unter der Behandlung (Röntgenstrahlen) stellen sich Remissionen ein. Die Leukocytenzahl nimmt ab und das allgemeine Befinden bessert sich. Manchmal können die Remissionen über ein Jahr und noch länger dauern. Bei einer Kranken Naegeli's dauerte die Remission über 2½ Jahre. H. Kohn beobachtete eine Patientin, die sich 25 Jahre wohl fühlte. Jede Remission wird selbstverständlich von einem Rezidiv begleitet, welches mehr klinische Erscheinungen bietet, rapider verläuft und sich hartnäckiger gegen die Behandlung zeigt. Deshalb glaubt Béclère, das nach anfänglichen günstigen Resultaten bei der Röntgenbehandlung sich stürmische Rezidive einstellen. Die Zahl der Rezidive ist viel größer als bei der perniciösen Anaemie. Die Dauer der Leukämie beträgt einige Jahre (3—5 Jahre Naegeli). Bei einem Fall von mir wurde der Milztumor im Jahee 1908 festgestellt und in der Poliklinik mit Röntgenstrahlen behandelt. Der Kranke ist erst im Jahre 1924 gestorben. (Eine Dauer von 16 Jahren).

Ich verfüge über 116 Fälle von Leukämien, die in allen Varianten die eben kurz geschilderten Stigmata in Bezug auf klinische Symptome, haematologischen Befund, Dauer und Verlauf zeigen, sodaß auf eine Wiedergabe ihrer Einzelheiten verzichtet werden kann. Von diesen 116 Fällen sind 65 myeloische und 51 lymphatische Leukämien. Fowelin hatte 77 Fälle — 69 myeloische und 8 lymphatische Leukämien. Bêclère wies 105 Fälle nach, davon 93 myeloische und 12 lymphatische Leukämien.

Tabelle VI zeigt, wie sie sich meine Fälle auf die einzelnen Jahre verteilen.

TABELLE VI.

Jahrgang	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918
Myeloische Leukämien	6	5	4	2	7	3	2	3	6
Lymphatisch. Leukämien	1	2	2	–	4	1	4	3	2

Jhrg.	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1910—1926
Myel. Leuk.	4	3	2	1	3	5	7	2	65
Lymp. Leuk.	2	3	3	4	1	6	9	4	51

Aus dieser Tabelle ist die Zunahme der lymphatischen Leukämie in den letzten 3 Jahren ersichtlich, während die Zahlen der myeloischen Leukämien ziemlich unverändert bleiben. Durchschnittszahl pro Jahr für die myeloische Leukämie 4, für die lymphatische 3.

Damit wir mit Recht von einer Zunahme der Leukämien sprechen dürfen, muß auch die Prozentzahl derselben zu den übrigen Krankheiten berücksichtigt werden. Um die letztere zu erhalten, muß man, wie auch bei der perniciösen Anaemie in einer neuen Tabelle die Wiederaufnahmen mitzählen. Für die letzten 2 Jahre (1925 und 1926) habe ich die Prozentzahlen nicht, da die Gesamtaufnahmezahl der beiden Kliniken nicht festgestellt werden konnte.

TABELLE VII.

Jahrgang	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917
Gesamtaufnahmezahl	8031	7939	7572	6747	7050	5698	6089	6243
Myeloische Leukämie	6	6	8	2	10	5	11	17
Lymphatische Leukämie	1	2	4	—	4	3	7	3
‰ der myeloisch. Leukämie	0,75	0,75	1,06	0,3	1,4	0,9	1,8	2,9
‰ der lymphat. Leukämie	0,125	0,25	0,52	—	0,57	0,53	1,17	0,5
‰ der Leukämie	0,87	1	1,58	0,3	1,97	1,43	2,97	3,4

Jahrgang	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1910—1924
Gesamtaufnahmezahl	8034	7152	6168	5473	4958	3487	4034	94675
Myeloische Leukämie	27	20	15	10	5	6	9	157
Lymphat. Leukämie	4	2	5	3	4	2	7	51
‰ d. myel. Leukämie	3,33	2,86	2,5	2	1	1,7	2,25	1,65
‰ d. lymph. Leukämie	0,5	0,3	0,8	0,53	0,82	0,6	1,7	0,53
‰ der Leukämie	3,88	3,16	3,3	2,53	1,82	2,3	3,95	2,18

Wenn wir in der vorstehenden Tabelle zuerst gesondert die Prozentzahlen der beiden Leukämien betrachten, so sehen wir, daß die myeloische Leukämie keine seltene Krankheit ist. Die Prozentzahl ist für die Zeit von 1910—1924 1,65 ‰, also kommt sie häufiger als die perniciöse Anaemie (1 ‰) vor. Die Prozentzahl ist im Jahre 1910 0,75 ‰. Im Jahre 1914 steigt

sie auf 1,4‰ und erreicht dann, weiter zunehmend, im Jahre 1918 ihre höchste Zahl (3,83‰). Ab 1919 bis zum Jahre 1922 nimmt die Prozentzahl ständig ab (1‰ im Jahre 1922). Von da an nimmt sie wieder zu, sodaß wir im Jahre 1924 eine Prozentzahl von 2,25‰ haben.

Die Prozentzahl der lymphatischen Leukämie ist für dieselbe Zeit 0,53‰. Sie kommt zweimal weniger als die perniciöse und dreimal weniger als die myeloische Leukämie vor. Die Prozentzahl fängt mit 0,125‰ an, erreicht im Jahre 1916 1,17‰, fällt langsam für das Jahr 1919 auf 0,3‰, um dann wieder bis 1,7‰ im Jahre 1924 zuzunehmen. Erinnern wir uns aus der Tabelle VI, daß die Steigerung der lymphatischen Leukämie erst in den letzten drei Jahren (1924—1926) deutlicher ist, so dürfen wir annehmen, daß die Prozentzahl noch in die Höhe ging.

Was die Prozentzahl der beiden Formen zusammen anbelangt, so kann man dasselbe sagen, was für die Prozentzahl der myeloischen Leukämie gefunden worden ist. Sie ist für die Zeit von 1910 bis 1924 2,18‰. Von 1,97‰ im Jahre 1914 steigt sie im Jahre 1918 auf 3,88‰. Vom Jahre 1919 bis 1922 nimmt sie wieder ab, um in den nächsten 2 Jahren wieder anzusteigen und erreicht im Jahre 1924 3,95‰.

Überhaupt sieht man, daß die Leukämien (myeloischen und lymphatischen) im Laufe der Zeit zunehmen. Betrachten wir die Kurve dieser Zunahme, so sehen wir, daß sie während der Kriegszeit besonders stark in die Höhe gegangen ist. Worauf beruht das? Die noch nicht aufgeklärte Aetiologie gibt uns keinen festen Anhalt. Da Fälle berichtet worden sind, in welchen das Trauma in der Milzgegend (Eckstein, Mosler, Westphal, Virchow und Wallacae), die Aufregung (Mosler) und die Überanstrengung (Fowelin) als Ursache der entstandenen Leukämie angeschuldigt worden sind, legt den Gedanken nahe, daß der Krieg mit seinen Aufregungen und Überanstrengungen aller Wahrscheinlichkeit nach etwas für diese Steigerung der Häufigkeit beigetragen hat. Warum nimmt aber die Kurve in den

letzten Jahren wieder zu? Kann hier von einer Zunahme der Überanstrengung und der Aufregung gesprochen werden? Diese Frage kann nicht beantwortet werden. Tatsache ist, daß die Leukämie zunimmt. Wie bei der perniciösen Anaemie ist auch bei der Leukämie die Aetiologie noch dunkel. Die Ursache ist auch hier eine aetiologische Vielheit. Deshalb kann man nichts Positives als Ursache der Steigerung der Häufigkeit anschuldigen. Die bessere Erkennung dieser Krankheit und die Häufigkeit der Untersuchungen des Blutes tragen viel zur Aufklärung der Leukämie bei.

Im Gegensatz zur perniciösen Anaemie erkranken an Leukämie mehr Männer als Frauen. Warum weiß man nicht. Vielleicht hängt das mit der Aetiologie zusammen und zwar deshalb, weil das männliche Geschlecht mehr Traumen und Überanstrengungen ausgesetzt sind. Von den 77 Fällen Fowelins sind 44 Männer und 33 Frauen. Ehrlich hatte 91 Fälle, davon 60 Männer und 31 Frauen Ich habe 76 Männer und 40 Frauen gefunden.

TABELLE VIII.

Jahrgang		1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919
Myeloische Leukämie	Männer	6	2	2	—	4	3	1	2	2	2
	Frauen	—	3	2	2	3	—	1	1	4	2
Lymphatische Leukämie	Männer	1	2	2	—	4	1	2	2	2	2
	Frauen	—	—	—	—	—	—	2	1	—	—

Jahrgang		1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1910-1926
Myeloische Leukämie	Männer	2	2	1	—	1	3	2	35
	Frauen	1	—	—	3	4	4	—	30
Lymphatische Leukämie	Männer	2	2	3	1	4	7	4	41
	Frauen	1	1	1	—	2	2	—	10

Aus der obigen Tabelle ist ersichtlich, daß bei der lymphatische Leukämie der Unterschied zwischen den erkrankten Männern und Frauen viel größer ist, als bei der myeloischen Leukämie. Das läßt sich nicht erklären.

TABELLE IX.

Alter		1–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60	60–70	70–80	80–90
Myeloische Leukämie	Männer	—	3	7	6	10	5	4	—	—
	Frauen	—	—	12	4	5	8	1	—	—
Lymphat. Leukämie	Männer	—	4	5	3	4	11	8	5	1
	Frauen	—	—	3	2	1	2	1	1	—
Leukämie	Männer und Frauen	—	7	27	15	20	26	14	6	1

Man erkennt, daß die Leukämie alle Lebensalter befällt. Hauptsächlich trifft man sie im reifen Alter. In meiner Zusammenstellung bleibt das erste Dezennium verschont, wenn das Greisenalter befallen ist. Das beruht wahrscheinlich darauf, daß die Kinder meistens an der akuten Form erkranken und deßhalb wird das Leiden oft mit einer Infektionskrankheit erkannt. Es sind Leukämien bei Kindern beobachtet worden. Fowelin berichtet von einem Mädchen mit 1 ¼ Jahren, welches an chronischer myeloischer Leukämie in der Breslauer Klinik gestorben ist. Allgemein wird die chronische Leukämie erst nach dem 14. Lebensjahr beobachtet. Der jüngste meiner Fälle mit myeloischer Leukämie ist ein 15jähriger Knabe, mit lymphatischer Leukämie ein 14jähriger Knabe. Bei Betrachtung der Tabelle sieht man auch, daß das achte und neunte Dezennium von der myeloischen Leukämie frei bleibt, während man die lymphatische Form noch trifft. Das hängt davon ab, daß die myeloische Leukämie maligner verläuft. Als ältester Fall an myeloischer Leukämie gilt in der Literatur ein Mann mit 76 Jahren (Lehndorff und Zack). Von meinen Fällen an myeloischer Leukämie ist der älteste Kranke ein 67jähriger Mann, an lymphytischer Leukämie ein 84jähriger Mann.

Kurz zusammenfassend ist zu sagen, daß die perniciöse Anaemie wie die myeloische und lymphatische Leukämie erst in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts erkannt wurden. Sie äußern sich durch eine veränderte Zusammensetzung des Blutes. Bei der perniciösen Anaemie bezieht sich die krankhafte Änderung auf die

Erythrocyten, bei den Leukämien auf die Leukocyten. Gleichzeitig bieten sie uns auch klinische Erscheinungen spezifischer und allgemeiner Natur. Das Wesen der perniciösen Anaemie liegt in der bestehenden Haemolyse, verbunden mit einer angestrengten Regeneration des Blutes seitens des Knochenmarks. Das Wesen der Leukämie äußert sich durch eine Wucherung entweder des lymphatischen oder des myeloischen Gewebes im Organismus mit Überschwemmung des Blutes mit weißen Blutkörperchen. Beide Affektionen verlaufen schubweise und führen ausnahmslos zum Tode.

An perniciöser Anaemie erkranken mehr Frauen als Männer, bei der Leukämie ist das Verhältnis umgekehrt. Das hängt wohl von der Aetiologie ab. Sowohl die perniciöse Anaemie wie die Leukämie befallen mit Vorliebe das reifere Alter.

Bei Betrachtung der Tabellen ist zu ersehen, daß die perniciöse Anaemie von der Leukämie übertroffen wird; von dieser überwiegt die myeloische Form.

Beide Affektionen zeigen in den letzten Jahren eine merkliche Zunahme. Die Ursache hierfür ist noch nicht aufgeklärt. Der Grund hierfür ist vielleicht in der besseren Erkennung der Krankheiten, in der Vervollkommung der Blutuntersuchungsmethoden und in der regelmäßigen Untersuchung des Blutes fast aller eingelieferten Patienten zu suchen.

Zum Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht meinen hochverehrten Lehrern Herren Geheimrat von Müller und Geheimrat von Romberg für die Überlassung des Materials, als auch Herrn Professor Dr. Jansen für die gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 12. Juli 1903 wurde ich, Peter Elkoff, als Sohn des Gymnasialprofessors Stefan Elkoff und seiner Frau Katherine Kantardjiewa in Jamboly (Bulgarien) geboren. Die Volksschule, Pro- und Gymnasium besuchte ich in Philipoppel, wo ich auch mein Reifezeugnis im Juli 1922 erhielt. Im Oktober 1922 wurde ich an der Universität München immatrikuliert. Von München ging ich im November 1925 nach Berlin, wo ich im W. S. 1925/26 studierte. Im Mai 1926 wurde ich zum zweiten Male in München immatrikuliert und blieb bis zum Schlusse meines Studiums an der Universität München. Das Physikum bestand ich am Ende des W. 1925. Das Staatsexamen bestand ich im Dezember 1927.

Literatur.

A. Perniciöse Anaemie.

Birch-Hirschfeld: Kongr. f. inn. Med. 1892.
Biermer: Naturf. Vers. Dresden 1868.
Derselbe: Schweiz. Korr. Bl. 1872.
Ehrlich: Berl. kl. Wo. 1880 Nr. 28.
Derselbe: Charité-Annal. 13.
Derselbe: Kongr. f. inn. Med. 1882.
Eichhorst: Ztbl. m. W. 1876. S. 465.
Derselbe: Monogr. Leipzig 1878.
Eppinger: Berl. kl. Wo. 1913 S. 2409.
Gravitz: Berl. kl. Wo. 1898. Nr 32.
Derselbe: Berl. kl. Wo. 1901. Nr. 24.
Derselbe: Berl. kl. Wo. 1904. Nr. 30/31 (Heilungen).
Gravitz und Pappenheim: Ref. Berl. häm. Ges. Fol. haem. XI. 1911. H. 4.
Hertz: Fol. haem. A X. S. 520.
Hirschfeld: Berl. kl Wo. 1906. Nr. 555.
Hueck: In. Diss. Rostock 1905 (Eisen im Harn).
Hunter: Lnacet 1888 IX.
Immermann: D. A. 13.
Kusenoki: Schweiz. Korr. Bl. 1914. Nr. 26
Laache: Die Anaemie. Christiania 1883.
Lazarus: Noth. Sammlg. D. m. Wo, 1896. Nr. 23.
Derselbe: Berl. kl. Wo. 1912. S. 2246.
H. Müller: Monographie. Zürich 1877.
Naegeli: Wien. m. Wo. 1903.
Derselbe: Med. Kl. 1904 Nr. 2.
Derselbe: D. A. 124. 1917. S. 221.
Neumann und Hermann: Wien. kl. Wo. 1911. Nr. 12.
Pappenheim: Umfrage über die Diagnose, Aetiologie und Therapie der pern. Anaemie. Med. Kl. 1910.
Derselbe: Wesen, Definition und haematologische Differenzialdiagnose der perniciösen Anaemie. Berl. haem. Ges. und Fol. haem. 1912. XIV.

Queckenstedt: D. med. Wo. 1913. S. 883.
Quincke: Mü. m. Wo. 1890. Nr. 1.
Rosenquist: Zür. kl. Med. 49. 1903.
Schaumann: Volkm. kl. Vortr. 1900. Neuafl. Nr. 287.
Syllaba: Fol. haem. 1904. S. 233.
Türk: Lehrbuch 1912.
Derselbe: D. m. Wo. 1914. S. 371.

B. Leukämie.

Chemlar: Beiträge zur Aetiologie der leukämischen Erkrankungen. Wien. med. Wo. 1903. Nr. 10.
v. Domarus: Der gegenwärtige Stand der Leukämien. Fol. haem. 1908. 4.
Ehrlich-Lazarus-Pincus: Leukämie, Pseudoleukämie, Hamoglobinaemie, Hölder-Wien 1901.
Fabian-Naegeli-Schatiloff: Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virch, Arch. 1907. CXC.
Fowelin: Ein Beitrag zur Lehre der Leukämie. Diss. Breslau 1907.
Gravitz: Das Wesen des leukämischen Krankheitsprozesses und die therapeutische Beeinflussung desselben. Berl. kl. Wo. 1908. Nr. 24.
Hertz: Zur Frage der gemischten Leukämien. Wien. kl. Wo. 1909. Nr. 29.
Hirschfeld: Über neuere Kasusistik und Theorien zur Leukämiefrage. Fol. haem. 1905. II.
Lehndorff und Zack: Myeolide Leukämie im Greisenalter mit eigenartigen histologischen Befunden. Fol. haem. 1907. IV. Nr. 5.
Mosler: Leukämie in Ziemssens Handb. f spez. Path. u. Ther. 1878.
Türk: Über die Beziehungen zwischen myeloidem und lymphatischem Gewebe im Verlauf von Leukämien. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 585.
Ziegler: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Fischer-Jena 1906.